

PCT/JP 03/16284

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

22. 4. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

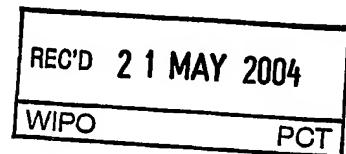
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年12月27日

出願番号
Application Number: 特願2002-381239

[ST. 10/C]: [JP2002-381239]

出願人
Applicant(s): 独立行政法人 科学技術振興機構



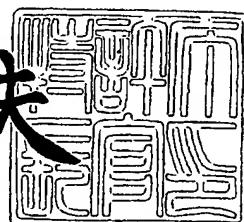
BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井 康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 Y2002-P348
【提出日】 平成14年12月27日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61F 9/007
A61M 1/00

【発明者】

【住所又は居所】 岡山県倉敷市倉敷ハイツ9-7
【氏名】 高島 征助

【発明者】

【住所又は居所】 岡山県岡山市野田1-2-22 クレール野田401号
室

【氏名】 森實 祐基

【特許出願人】

【識別番号】 396020800
【氏名又は名称】 科学技術振興事業団

【代理人】

【識別番号】 100080034

【弁理士】

【氏名又は名称】 原 謙三

【電話番号】 06-6351-4384

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003229
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0111475

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 緑内障治療用房水排出インプラント

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼房水を眼球外へ導くための導水チューブ部と、眼球外から眼球内への逆行性感染を防止するための、上記導水チューブ部の一方の端部に連接されているフィルター部とを含んで構成されてなる、眼房水を眼球から結膜外に排出するための緑内障治療用房水排出インプラントであって、

上記導水チューブ部は、眼球側導水チューブ部と結膜外導水チューブ部とからなることを特徴とする緑内障治療用房水排出インプラント。

【請求項 2】

上記結膜外導水チューブ部の外径が、涙小管の内径よりも小さいことを特徴とする請求項 1 に記載の緑内障治療用房水排出インプラント。

【請求項 3】

上記結膜外導水チューブと上記フィルター部とは、いずれもその外面が曲面により構成されており、その外径が略同一であることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の緑内障治療用房水排出インプラント。

【請求項 4】

上記フィルター部が、ポリオレフィン系、ポリビニルアルコール系重合体、エチレン-ビニルアルコール系共重合体、ポリスルホン系、ポリアクリロニトリル系、セルロース系、セルロースアセテート系、ポリメチルメタクリレート系、ポリアミド系の高分子素材の1種以上からなる中空糸膜を含んでなるものであることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の緑内障治療用房水排出インプラント。

【請求項 5】

上記中空糸膜の平均膜孔径が $0.3 \mu m$ 以下であることを特徴とする請求項 4 に記載の緑内障治療用房水排出インプラント。

【請求項 6】

上記中空糸膜の平均膜孔径が $0.02 \mu m$ 以下であることを特徴とする請求項

4に記載の緑内障治療用房水排出インプラント。

【請求項7】

上記フィルター部は、アニオン性基またはカチオン性基が化学的に結合されるものであることを特徴とする請求項1～6のいずれか1項に記載の緑内障治療用房水排出インプラント。

【請求項8】

上記導水チューブ部および上記フィルター部に親水化処理が施されていることを特徴とする請求項1～7のいずれか1項に記載の緑内障治療用房水排出インプラント。

【請求項9】

上記眼球側導水チューブ部と、上記結膜外導水チューブ部とを着脱可能に連接する継ぎ手部をさらに含むことを特徴とする請求項1～8のいずれか1項に記載の緑内障治療用房水排出インプラント。

【請求項10】

上記結膜外導水チューブ部の常温における曲げ弾性率が2000Mpa以下であることを特徴とする請求項1～9のいずれか1項に記載の緑内障治療用房水排出インプラント。

【請求項11】

上記結膜外導水チューブ部は、結膜外眼球側導水チューブ部と結膜外フィルター側導水チューブ部とが連接してなるものであり、結膜外眼球側導水チューブ部の常温における曲げ弾性率が、結膜外フィルター側導水チューブ部の常温における曲げ弾性率よりも小さいことを特徴とする請求項1～10のいずれか1項に記載の緑内障治療用房水排出インプラント。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は緑内障をはじめとする眼圧が上昇する疾患において眼圧下降を目的として用いられる、房水を眼内から結膜外に効果的に排出する治療用具に関する。

【0002】

【従来の技術】

正常眼においては、房水は毛様体によって産生され、前後房を循環した後、一定の房水流出抵抗を有するシェレム管—線維柱帯を通って眼外に排出される。正常眼圧は 21 mmHg 以下とされているが、本態性あるいは炎症等によって続発性にシェレム管—線維柱帯の房水流出障害を生じた場合に、過剰な房水が眼内に貯留し眼圧上昇を来し緑内障を発症すると考えられている。緑内障は眼圧上昇とそれによる視神経障害を特徴とする疾患であり、視野欠損、視力障害を主症状とし適当な治療がなされない場合には失明する可能性がある疾患である。

【0003】

緑内障においては現在のところ眼圧を調整することが唯一の治療対象である。すなわち治療によって眼圧を下げ、視神経萎縮の進行を食い止めることが治療目標であり、そのためには、房水の産生を抑制するか房水の流出を促進することが必要である。治療方法は保存的治療と観血的治療に分類される。保存的治療は点眼剤、内服剤を使用し眼圧降下を図るものであるが、保存的治療のみで十分な眼圧降下が得られない場合には、観血的治療が選択される。観血的治療は房水の流出を促進することを目的として施行されるものである。

【0004】

上記観血的治療の代表として線維柱帯切除術が挙げられる。これは房水が前房から結膜下組織へと排出され結膜下組織によって吸収されるように、前房への開口部を強角膜に人工的に作成しこれを房水排出路として結膜下にろ過胞を形成する方法である。しかし、この術式は術後早期には房水の過剰排出による前房形成不全、脈絡膜剥離、低眼圧黄斑症、悪性緑内障、術後晚期には創傷治癒機転に伴う房水排出路の閉塞、結膜—強膜間の癒着による房水吸収不全、ろ過胞からの房水漏出、眼内炎等多くの合併症を来す可能性がある。

【0005】

上記線維柱帯切除術のこういった問題点を受けて、今までに生体に埋め込み可能な房水排出具（房水排出インプラント）が数多く開発してきた。現在使用されている房水排出インプラントは線維柱帯切除術と同様に房水を結膜下に排出し結膜下組織によって房水の吸収を図るものであり、眼内と結膜下腔をつなぐチ

チューブと結膜下腔に設置されるプレートとから構成される。すなわちチューブによって房水排出路の閉塞を防ぎ、プレートによって結膜一強膜間の癒着を防ぎ房水吸收のための空間を確保することを目的とした房水排出用具である。

【0006】

しかし、術後長期経過後においては、房水排出インプラントに対する異物反応や創傷治癒機転のためにプレート周囲の結膜下組織が癒着瘢痕化し、房水の吸収が困難となり、結果として効果的な房水排出が行われなくなるという問題点がある。

【0007】

そして、上記のような房水排出インプラントの問題点を解決するために房水を眼内から特に結膜外に排出することを目的としたいいくつかの提案が為されている。

【0008】

従来の技術の一つにおいては、房水をチューブによって鼻涙管に通す方法が提案されている（例えば、特許文献1参照。）。しかし、房水排出チューブの設置方法が涙嚢に仮道を形成し鼻涙管に直接チューブを挿入するか、眼瞼組織内を経て涙小管から鼻涙管にチューブを挿入する方法であるため手技が煩雑であり、手術侵襲が大きくなる。

【0009】

また、逆行性感染を防ぐためのフィルターは、平板状の形状であり、その材質がミリポアフィルター（ミリポ社製）となっている。そして、このフィルターをチューブの鼻涙管側断端に設置することが記載されているが、この方法は手技が煩雑であり、手術侵襲が大きくなる。また、フィルターの大きさによっては設置後に鼻涙管を障害する危険があるが、フィルターの寸法についての具体的な対策については明記されていない。

【0010】

また、ミリポアフィルターの機能に関しては、単純にその孔径が $0.1 \sim 1.0 \mu\text{m}$ の範囲内であることが好ましいと記載されているが、このフィルター機能ではパルボウイルス等、直径約 $0.02 \mu\text{m}$ のウイルスによる逆行性感染を阻止す

ることは不可能であると考えられる。

【0011】

また、他の従来技術においては、フィルターつきチューブを眼内から結膜外に出し、結膜囊に垂らして留置する方法が提案されている（例えば、特許文献2参照。）。この従来技術では、逆行性感染を防ぐためのフィルターは直方体の形状であり、ポリカーボネートの線維を充填したものとなっている。そして、このフィルターを結膜囊に設置するとされているが、この直方体の形状では設置後に結膜及び角膜を障害する危険性が非常に高い。さらに、使用するフィルターの機能については、細菌を阻止するレベルのフィルターで、単純に孔径約0.22μmのものを用いることが述べられている。しかしながら、孔径約0.22μmのフィルターでは、パルボウイルス等、直径約0.02μmのウイルスによる逆行性感染を阻止することは不可能であると考えられる。また、房水排出用具を涙小管や涙嚢、鼻涙管に設置する方法については全く述べられていない。

【0012】

また、他の従来技術においては、中空糸膜を用いた排出チューブを強角膜に貫通させて埋め込み、結膜囊内に留置し房水を流出させる方法が提案されている（例えば、特許文献3参照。）。しかし、この房水排出用具の排出チューブ（シリコンチューブ）は強角膜を貫通するものであるから、これにより貫通創からの房水漏出、感染、角膜内皮障害を来す危険性が非常に高い。

【0013】

また、房水排出インプラントの排出チューブは、複数のチューブからなるものでなく一体として構成されており、かつ柔軟性に乏しい構造となっている。このため、房水排出用具を結膜囊に留置することによって結膜出血、アレルギー反応、瞬目時の異物感を来すおそれがある。使用するフィルターに関しては、その孔径が0.005～0.3μm程度の細孔を有する多孔質膜からなる中空糸膜が用いられることが記載されている。

【0014】

しかし、上記特許文献3に開示されている房水排出用具では、中空糸膜をフィルターとして使用し長期間経過した場合、房水に含まれる蛋白質等によって中空

糸膜が詰まりフィルターの透過性能が低下する可能性がある。そして、フィルターの透過性能が低下した場合には、房水流出抵抗が増加して眼圧が再上昇する危険があるが、このことについては触れられておらず、その対処法についても何ら述べられていない。

【0015】

また、上記特許文献3に記載されている房水排出用具は、角膜を貫通して設置されているため、房水排出用具を取り外して交換することは、非常に侵襲性の高い操作となり、眼内炎、角膜乱視、角膜縫合不全といった合併症を高率に引き起こすであろうことが容易に予想される。

【0016】

【特許文献1】

米国特許第4886488号明細書（1989年12月12日公開）

【0017】

【特許文献2】

米国特許第5346464号明細書（1994年9月13日公開）

【0018】

【特許文献3】

特開平8-117267号公報（1996年5月14日公開）

【0019】

【発明が解決しようとする課題】

以上のように、特許文献1～3に開示されている従来の房水排出用具は、いずれも、ウイルスレベルの逆行性感染を防ぎながら房水を結膜外に排出し、眼圧下降効果を生涯にわたって長期的に維持することは不可能であり、その設置方法も煩雑で手術侵襲が大きく、設置後に眼球や鼻涙管に対して障害を來す危険性があるという問題点がある。

【0020】

本発明は、上記の問題点を解決するためになされたもので、その目的は、手術侵襲が小さく、また設置後においても眼球や鼻涙管に対して障害を來す危険性が少なく、逆行性感染を防ぎながら房水を結膜外に排出し、その眼圧下降効果を生

涯に渡って長期的に維持することができる緑内障治療用房水排出インプラントを提供することにある。

【0021】

【課題を解決するための手段】

本発明の発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、眼房水を眼球外のフィルター部へ導くための導水チューブ部を、眼球側導水チューブと、結膜外導水チューブとから構成し、結膜外導水チューブを介して眼球側導水チューブとフィルター部とを接続することにより、低侵襲で設置でき、設置後においても眼球や鼻涙管に対して障害を来すことを防止できる、逆行性感染を防ぐことが可能な緑内障治療用房水排出インプラントとなることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0022】

本発明の緑内障治療用房水排出インプラントは、上記の課題を解決するために、眼房水を眼球外へ導くための導水チューブ部と、眼球外から眼球内への逆行性感染を防止するための、上記導水チューブ部の一方の端部に連接されているフィルター部とを含んで構成されてなる、眼房水を眼球から結膜外に排出するための緑内障治療用房水排出インプラントであって、上記導水チューブ部は、眼球側導水チューブ部と結膜外導水チューブ部とからなることを特徴としている。

【0023】

上記の発明によれば、緑内障治療用房水排出インプラント（以下、「房水排出インプラント」という）を患者に設置する場合に、患者の眼球およびその付近の解剖学的構造に基づいて導水チューブ部を配置し、低侵襲かつ簡便に設置することができる。すなわち、本発明の房水排出インプラントは、眼球内の房水を眼球外のフィルター部へと導くための導水チューブ部が、眼球側導水チューブ部と結膜外導水チューブ部とにより構成されているから、各チューブ部の形状および性質を、容易にそれぞれの設置位置に応じたものとすることができる。

【0024】

つまり、前房、結膜下、強膜といった生体組織内に配置される上記眼球側導水チューブは眼球の動きによる影響が小さいから、適度な柔軟性と高い生体適合性

が必要とされる。一方、上記結膜外導水チューブは、眼球の動きによる直接の影響を受けやすく、また眼球外の複雑な解剖学的構造に適合する必要があるから、高い柔軟性と高い生体適合性が必要とされる。

【0025】

ここで、本発明の導水チューブ部は眼球側導水チューブ部と結膜外導水チューブ部とから構成されているから、それぞれに、所望の形状および性質を容易に付与することができる。また、眼球側導水チューブ部と結膜外導水チューブ部との連接部を結膜表面近傍に設置することにより、小さな手術侵襲で導水チューブ部を設置することができる。また、結膜外導水チューブ部の形状および構造を各患者に応じた形状とすることにより、房水排出インプラントの設置後においても眼球や鼻涙管等に対する障害を防ぐことができる。

【0026】

さらに、上記房水排出インプラントの導水チューブ部の一方の端部（結膜外側断端）にはフィルター部が連接されているから、該フィルター部によって眼球外から眼球内への逆行性感染を防止することが可能であり、眼球内と結膜外とを安全に接続し房水を排出することができる。

【0027】

本発明の房水排出インプラントは、上記の課題を解決するために、上記結膜外導水チューブ部の外径が、涙小管の内径よりも小さいものであってもよい。

【0028】

上記の発明により、涙小管、涙嚢および鼻涙管からなる涙道に上記導水チューブを配置して、当該涙道を介して房水を鼻腔に排出することができる。このため、低侵襲に導水チューブを配置することが可能となる。すなわち、涙道の中で最も内径の小さい部分は涙小管であるから、その外径を涙小管の内径よりも小さくすることにより、上記結膜外導水チューブを配置するための切除手術等を行うことなく、涙小管、涙嚢または鼻涙管の任意の位置に配置し、簡便な鼻腔への房水排出が可能となる。

【0029】

なお、上記涙小管の内径は、個人差があるものの、一般に直径約1mm～1.

5mm程度であるから、上記結膜外導水チューブ部の外径を0.5mm～1.5mmの範囲内とすることにより、涙小管の内径よりも小さくすることができる。上記フィルター部は、その設置される位置に応じた形状とすればよいが、結膜外導水チューブ部と同様に、その外径が涙小管よりも小さい円筒形状とすることが好ましい。

【0030】

本発明の房水排出インプラントは、上記の課題を解決するために、上記結膜外導水チューブと上記フィルター部とは、いずれもその外面が曲面により構成されており、その外径が略同一であってもよい。

【0031】

上記の発明により、上記結膜外導水チューブと上記フィルター部とを眼球壁に沿って簡便に設置することができ、かつ設置後における結膜への障害や異物感を抑えることができる。すなわち、上記結膜外導水チューブ部と上記フィルター部とを外面が曲面により構成されてなるものとすることにより、上記結膜外導水チューブ部と上記フィルター部とを、結膜上に低侵襲に設置することが可能となる。

【0032】

上記結膜外導水チューブ部と上記フィルター部との外面が曲面により構成されてなるものの形状としては、例えば、これらの外径が略同一な円筒形状、換言すると、上記結膜外導水チューブ部と上記フィルター部とを一本のチューブ状に形成してなるものが挙げられる。

【0033】

また、上記発明の結膜外導水チューブ部の外径を涙小管の内径よりも小さいものとすることにより、房水排出インプラントの設置位置および房水の排出経路を患者の状況に応じて選択することが可能となる。

【0034】

なお、本発明の房水排出インプラントの、上記結膜外導水チューブと上記フィルター部とは、例えば、軟質高分子材料からなるチューブを直接相互に嵌合させること、あるいはジョイントを介して相互に連結すること、により構成すること

ができる。ここで、「外径が略同一」とは、上記嵌合やジョイントを介した連結を滑らかに実現可能な程度に略同一な外径であることをいう。

【0035】

したがって、「外径が略同一」とは、上記結膜外導水チューブと上記フィルター部とを構成する、それぞれの軟質高分子材料の曲げ弾性率、外径／内径の比、等により異なることとなるが、上記結膜外導水チューブおよび上記フィルター部のうちの一方の外径が、他方の外径の2倍以内であること、より好ましくは1.5倍以内であることをいう。

【0036】

本発明の房水排出インプラントは、上記の課題を解決するために、上記フィルター部が、ポリオレフィン系、ポリビニルアルコール系重合体、エチレン-ビニルアルコール系共重合体、ポリスルホン系、ポリアクリロニトリル系、セルロース系、セルロースアセテート系、ポリメチルメタクリレート系、ポリアミド系の高分子素材の1種以上からなる中空糸膜（以下、「当該中空糸膜」と略す）を含んでなるものであってもよい。

【0037】

上記の発明により、ウイルスレベルまでの逆行性感染を阻止することができるフィルター部を容易に形成することができる。すなわち、当該中空糸膜は、非常に小さな膜孔径を備えるものとすることができるから、当該中空糸膜によりウイルスレベルまでの逆行性感染を阻止することが可能となる。

【0038】

また、上記中空糸膜の平均膜孔径が $0.3\mu m$ 以下であることが好ましく、上記中空糸膜の平均膜孔径が $0.02\mu m$ 以下であることがより好ましい。これにより、ウイルス粒子を中空糸膜で確実に捕捉することができる。なお、本発明において、中空糸膜の「平均膜孔径」とは、下記引用文献に示されるような通常の人工腎用中空糸膜に用いられる方法を用いて換算されたものである。（引用文献：佐藤威他：各種の血液浄化法の機能と適応－血液浄化器の性能評価法と機能分類。「透析会誌」、社団法人日本透析医学会発行、29(8)、1231～1245、1996年）

本発明の房水排出インプラントは、上記の課題を解決するために、上記フィルター部が、アニオン性基またはカチオン性基が化学的に結合されてなるものであってもよい。

【0039】

上記の発明により、ウイルスレベルまでの逆行性感染阻止をより確実なものとしつつ、眼圧を下げるために必要な房水排出量を得ることができる。すなわち、上記フィルター部に電気的にウイルスを阻止する処理を施すことにより、処理をしないものと比較して、ウイルスを阻止する能力を向上させることができる。つまり、膜孔径が同じであれば、上記電気的な処理によりアニオン性基またはカチオン性基を化学的に結合させた中空糸膜のウイルス阻止能力のほうが大きい。このため、所望のウイルス阻止能力を維持しつつ、中空糸膜の膜孔径を大きくすることができるから、眼圧を下げるために必要な房水排出量を容易に得ることが可能となる。

【0040】

本発明の房水排出インプラントは、上記の課題を解決するために、上記導水チューブ部および上記フィルター部に親水化処理が施されているものであってよい。

【0041】

上記の発明により、上記導水チューブ部と上記フィルター部との生体適合性を高め、なおかつ眼圧を下げるために求められるフィルター部の房水排出量を安定的に得ることが可能となる。

【0042】

本発明の房水排出インプラントは、上記の課題を解決するために、上記眼球側導水チューブ部と、上記結膜外導水チューブ部とを着脱可能に連接する継ぎ手部をさらに含むものであってよい。

【0043】

上記の発明により、継ぎ手部において上記結膜外導水チューブ部を着脱し、必要に応じて上記フィルター部を取替えることが可能になる。すなわち、房水排出インプラントの使用に伴い、劣化や破損が生じた場合に、フィルター部を取替え

ることができる。このため、房水排出インプラント全体を再度設置する場合と比較して、より簡便、廉価でかつ患者の苦痛をより軽減した方法で、房水排出インプラントの眼圧下降効果を長期的に維持することが可能となる。

【0044】

さらには、眼球および周辺組織の患者の個体差に対して、房水排出インプラントの形状及び設置方法がある程度調節可能となる利点を有するものである。例えば、上記眼球側導水チューブ部と上記結膜外導水チューブ部として、それぞれ、患者の眼球および周辺組織の個体差に応じた形状のものを、何種類か予め用意しておくことにより、患者の個体差に応じた組合せとすることができる。これにより、導水チューブが一体として形成されたものに比較して、患者の個体差に対して形状及び設置方法を、容易にある程度調節することが可能となる。

【0045】

本発明の房水排出インプラントは、上記の課題を解決するために、上記結膜外導水チューブ部の常温における曲げ弾性率が2000Mpa以下であってもよい。

【0046】

上記の発明により、眼球運動に伴う眼球組織への侵襲や患者の苦痛、房水排出インプラントの設置位置のずれなどを大幅に防ぐことが可能となる。すなわち、房水排出インプラントの結膜外導水チューブ部の常温における曲げ弾性率を2000Mpa以下とすることにより、眼球運動に対応して容易に変形し、かつ眼球の組織侵襲を軽減する高い柔軟性を付与することができる。これにより、特に、眼球運動による影響を結膜外導水チューブ部により吸収し、結膜外導水チューブ部による眼球組織への侵襲や患者への苦痛、房水排出インプラントの設置位置のずれなどをより確実に防止することが可能となる。

【0047】

本発明の房水排出インプラントは、上記の課題を解決するために、上記結膜外導水チューブ部は、結膜外眼球側導水チューブ部と結膜外フィルター側導水チューブ部とが連接してなるものであり、結膜外眼球側導水チューブ部の常温における曲げ弾性率が、結膜外フィルター側導水チューブ部の常温における曲げ弾性率

よりも小さいものであってもよい。

【0048】

上記の発明により、特に眼球運動による影響を受けやすい上記結膜外導水チューブ部が、より確実に眼球運動による影響を吸収して、眼球運動に伴う眼球組織への侵襲や患者の苦痛、房水排出インプラントの設置位置のずれなどを大幅に防ぐことが可能となる。すなわち、曲げ弾性率が小さいものほど柔軟性が高いから、結膜外眼球側導水チューブ部の常温における曲げ弾性率を、結膜外フィルター側導水チューブ部の常温における曲げ弾性率よりも小さくすることにより、眼球運動の影響を結膜外眼球側導水チューブ部により吸収し、結膜外フィルター側導水チューブや部やフィルター部へ影響することをより確実に防止することができる。

【0049】

なお、本発明において、チューブの曲げ弾性率とは通常の方法（ASTM D 790）により、常温において測定、算出した値をいう。

【0050】

【発明の実施の形態】

以下に本発明の緑内障治療用房水排出インプラント（以下「房水排出インプラント」という）の代表的な構成例を図1～図5に基づいて説明する。図1は、本発明の実施の一形態である房水排出インプラントを鼻涙管まで挿入した場合の眼球全体における設置状態を示す概略図である。また、図2は図1の房水排出インプラントの構成前半部と構成後半部とが分割された状態を示す全体図である。

【0051】

図1および図2に示すように、本実施の形態の房水排出インプラント1は主に3つの部分、第1のチューブ（導水チューブ部・眼球側導水チューブ部）3、第1の継ぎ手（継ぎ手部）5、第2の継ぎ手（継ぎ手部）6および構成後半部10から構成されている。なお、以下、第1の継ぎ手5と第2の継ぎ手6とを、特に区別しない場合は、両者をまとめて「継ぎ手5・6」という。

【0052】

すなわち、房水排出インプラント1は、眼球の前房と結膜14の外とを結び、

結膜 14 下で強膜壁に沿って設置される構成前半部である第1のチューブ 3 と、内眼角部 26 から上涙点 20（または下涙点 21）を通って、上涙小管 22（または下涙小管 23）、涙嚢 24、鼻涙管 25 のいずれかに設置される構成後半部 10 と、そして構成前半部である第1のチューブ 3 と構成後半部 10 とを接続する継ぎ手 5・6 とから構成されている。なお、図1には、構成後半部 10 が涙嚢 24、鼻涙管 25 のいずれかに設置される場合の例について示しているが、後述するように、構成後半部 10 を結膜 14 上に設置することも可能である。ここで結膜 14 とは、眼球結膜、結膜円蓋部および眼瞼結膜を含むものである。

【0053】

構成後半部 10 は、第2のチューブ（導水チューブ部、結膜外導水チューブ部、結膜外眼球側導水チューブ部）7、第3のチューブ（導水チューブ部、結膜外導水チューブ部、結膜外フィルター側導水チューブ部）8 およびフィルター部 9 から構成されている。そして第1のチューブ 3、第2のチューブ 7、第3のチューブ 8 が本発明の導水チューブ部に相当し、フィルター部 9 が本発明のフィルター部に相当することになる。また、継ぎ手 5・6 が本発明の継ぎ手部に相当し、第2のチューブ 7 および第3のチューブ 8 が結膜外導水チューブ部相当する。また、第2のチューブ 7、第3のチューブ 8 が、それぞれ、結膜外眼球側導水チューブ部、結膜外フィルター側導水チューブ部に相当する。

【0054】

以上の構成により、眼房水は眼球の前房から第1のチューブ 3 を通って、継ぎ手 5・6 へ導かれる。そして継ぎ手 5・6 において眼房水は結膜 14 外に出て次いで構成後半部 10 を経て上涙小管 22（または下涙小管 23）、涙嚢 24、鼻涙管 25 のいずれかに排出されることになる。房水排出インプラント 1 から排出された眼房水は、上涙小管 22（または下涙小管 23）、涙嚢 24 を経て鼻涙管 25、鼻涙管 25 につながっている鼻腔（図示しない）にて吸収される。

【0055】

なお、図1には、眼房水が、構成後半部 10 を経て鼻腔にて吸収される場合を示しているが、後述するように、構成後半部 10 を経て結膜 14 上に排出する構成とすることもできる。この場合、排出された眼房水は、結膜 14 組織に吸収さ

れることとなる。

【0056】

本実施の形態の房水排出インプラント1においては、具体的には構成前半部である第1のチューブ3は、その内径が0.5mm、その外径が1.0mm、その長さが10mmである1本のシリコンチューブから構成されており、結膜外側断端4において継ぎ手5と接続されている。この第1のチューブ3は外科手術によって結膜14下において強膜壁に沿って設置されるものであるが、この際、第1のチューブ3の前房内側断端2は、眼球の前房内に挿入され、かつ結膜外側断端4と継ぎ手5とは内眼角部26で結膜14外に設置される。

【0057】

すなわち、まず結膜14および結膜下組織を弁状に切開し強膜16を露出させる。この際、必要に応じて止血を行う。そして、房水排出インプラント1の、第1のチューブ3の結膜外側断端4を、内眼角部26の強膜壁に縫合固定する。次いで房水排出インプラント1の、第1のチューブ3の前房内側断端2を、公知の方法を用いて強膜16に通し、虹彩17と角膜15との間から前房へ設置する。

【0058】

第1のチューブ3は、図1に示すような形状に設置できるよう、適宜強膜壁に縫合固定する。結膜14を元に戻し切開部を縫合閉鎖する。ここで第1のチューブ3の結膜外側断端4に接続されている第1の継ぎ手5が、結膜14外に露出するように、第1のチューブ3の結膜外側断端4周囲の結膜14を巾着縫合、生体用接着剤など公知の方法を用いて閉鎖する。

【0059】

以上のように、第1のチューブ3および継ぎ手5を設置することにより、眼房水を前房から第1のチューブ3および継ぎ手5を経て、結膜14外に導くことが可能になる。

【0060】

第1のチューブ3が、前房、結膜14下、強膜16といった生体組織内に設置されることを考慮すると、第1のチューブ3の素材としては適度な柔軟性があり生体適合性の高い素材であればいかなる素材を用いても構わない。第1のチュー

ブ3の具体例としては、シリコーン系樹脂、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブチレン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリノルボルネン、等のポリオレフィン系樹脂、ポリウレタン系樹脂、ポリブタデエン、ポリイソプレン、SBR (Styrene Butadiene Rubber) 、SIR等の合成ゴム類ならびに天然ゴム、等の各種高分子材料が挙げられる。そして、使用実績と信頼度の点から、上記例示の材料の中では、シリコーン系樹脂、ポリウレタン系樹脂が好適に用いられる。

【0061】

第1のチューブ3の外径は、続いて接続される構成後半部10の外径と略同一であることが望ましい。第1のチューブ3の外径は、個体差はあるが一般には0.5～1.5mm程度となる。すなわち、第1のチューブ3の適切な外径は、房水排出インプラント1の設置対象となる患者ごとに異なるが、一般に、0.5～1.5mm程度の範囲内となる。また、第1のチューブ3の長さは、その前房内側断端2を前房へ挿入する位置によるが、一般には5～20mm程度となる。

【0062】

前述のように、第1のチューブ3は強膜壁に沿って固定されるものである。そして、この固定操作を容易にするという目的を達する方法であれば、いかなる公知の技術を用いた構造を第1のチューブ3に設置しても構わない。このような公知の技術を用いた構造の一例としては、第1のチューブ3の外面にもうけられる突起様の構造物が挙げられる。これにより、突起様の構造物を用いて第1のチューブ3を強膜壁に沿って固定することができるため、固定操作を容易にすることができる。

【0063】

第1のチューブ3の結膜外側断端4は、第1の継ぎ手5に接続されるものであるが、あらかじめ結膜外側断端4と第1の継ぎ手5とを一体的に固着しておくことが望ましい。これにより、手術手技をさらに簡便にし、また接続部からの感染をより確実に防ぐことができる。

【0064】

図1および図2に示すように、本実施の形態の房水排出インプラント1の構成後半部10は、3つの部分から構成されている。すなわち、構成後半部10は、

第2の継ぎ手6に接続される第2のチューブ7、フィルター部9、そして第2のチューブ7とフィルター部9とをつなぐ第3のチューブ8、の3つの部分から構成されている。そして、この構成後半部10の形状および構造を、後述のように定めることにより、構成後半部10を上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24、鼻涙管25、結膜14上のいずれにも低侵襲に設置することができるという、従来の房水排出インプラントでは実現することができない効果を奏することができる。

【0065】

まず、図1に示すように、構成後半部10を、上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24又は鼻涙管25のいずれかに設置する場合について述べる。生来、人体には、図1および図5に示すように、涙液が通る涙道という小管が内眼角部26から鼻腔（図示しない）に通じている。この涙道は、直徑約1mm～1.5mm、長さ10mm～30mmの一本の管状構造で、上涙点20、下涙点21、上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24および鼻涙管25から構成されており、内眼角部26と鼻腔とを接続（連通）している。

【0066】

涙液は涙道を通過して鼻腔へ排出されるのであるが、本発明はこの涙道の解剖学的特徴に着目し、構成後半部10を涙道に挿入して設置することを可能にしたものである。すなわち、本実施の形態の房水排出インプラント1は、生来存在する涙道を生来の構造を保ったまま利用して、前房の房水を鼻腔に排出するものであるから、従来技術では成しえなかった、非侵襲的な設置を実現することが可能となる。つまり、構成後半部10の形状を、後述するように、涙道に挿入することが可能な1本のチューブ形状とすることによって、涙道に低侵襲に挿入することができるという本実施の形態の房水排出インプラント1の効果を奏することができる。

【0067】

次に、構成後半部10を結膜14上に設置する場合について述べる。図5は本実施の形態の房水排出インプラント1を結膜上に設置した場合の眼球全体における設置状態を示す概略図である。なお、図1と機能が共通の部材や部位について

は、同じ符号を付してその説明を省略する。

【0068】

同図に示すように、構成後半部10を結膜14上に設置する場合には、設置時の侵襲に加えて、設置後の構成後半部10による角結膜への障害や、患者の異物感を考慮しなくてはならない。そのためには、従来技術のように、房水排出インプラントを単純に結膜囊に垂らして留置するのではなく、図5に示すように、眼球壁の曲面に沿って結膜14上に設置し眼球運動による影響を最小限に抑える必要がある。

【0069】

構成後半部10は、図5に示すように結膜14に設置することにより、結膜14を通じて眼球と一体となるから、あらゆる方向への眼球運動へ追従することができる。すなわち、構成後半部10を1本のチューブ状とすることによってはじめて、眼球壁に沿って簡便に設置することができ、かつ設置後の結膜14への障害や異物感を抑え、かつ結膜14上に低侵襲に設置できるという効果を奏すこととなる。なお、図5においては、構成後半部10を結膜14の結膜円蓋部27上に設置している。

【0070】

ところで、構成後半部10を図1に示すように涙管に設置する場合、図5に示すように眼球壁に沿って結膜14上に設置する場合のいずれでも、構成後半部10は第2の継ぎ手6に接続されることとなる。このため、構成後半部10は眼球運動の影響を直接受けることとなるが、これに対しては、構成後半部10が第2のチューブ7、第3のチューブ8およびフィルター部9の複数の部分から構成されていることにより、眼球運動の影響を最小限に抑えることができる。

【0071】

すなわち、上記複数の部分の各々に求められる特有の柔軟性や生体適合性を個々に定めることにより、眼球運動による構成後半部10への影響を最小限に抑えることが可能となる。なお、本実施の形態においては、構成後半部10を3つの部分により構成しているが、構成後半部10を構成する複数の部分の数はこれに限るものではない。

【0072】

以上のように、構成後半部10の形状を一本のチューブ状とし、かつ構成後半部10を複数の部分、具体的には第2のチューブ7、第3のチューブ8およびフィルター部9の3つの部分に分割することによってはじめて、構成後半部10を上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24、鼻涙管25、結膜14上のいずれにも低侵襲に設置することができる房水排出インプラント1とすることができる。なお、構成後半部10の一本のチューブ形状については、後に詳述することとする。

【0073】

上記したように、構成後半部10の外径は、第1のチューブ3の外径と略同一であることが望ましく、一般には0.5～1.5mm程度とすることが好ましい。

【0074】

より具体的には、本実施の形態の房水排出インプラント1においては、第2のチューブ7および第3のチューブ8は、いずれも、内径0.5mm、外径1.0mmのシリコンチューブである。このように、構成後半部10は、2本のシリコンチューブを含んで構成されている。また、第2のチューブ7の長さは5mm、第3のチューブ8の長さは10mm～30mmである。そして、フィルター部9は、例えば、内径0.8mm、外径1.0mm、長さ10mmのポリエチレンチューブの外筒1本と、その内腔に設置される外径0.7mm、長さ8mmの中空糸膜1本とから構成される。

【0075】

フィルター部9は、フィルターとして中空糸膜を用いることによってはじめて、第2のチューブ7、第3のチューブ8と同様の一本のチューブ状にせしめることが可能となる。ここで、前述した構成後半部10の第2のチューブ7、第3のチューブ8、フィルター部9の形状および寸法は、いずれも構成後半部10を上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24、鼻涙管25のいずれにも低侵襲に設置することができるよう、前述した涙道の解剖学的根拠に基づいて考案されたものであり、同時に構成後半部10を結膜14上にも低侵襲に設置することができるよう、前述した眼球の解剖学的根拠に基づいて考案されたものである。

【0076】

前述のように、構成後半部10は、患者の状況に応じて、外科手術により上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24、鼻涙管25、あるいは結膜14上のいずれかの場所に設置される。構成後半部10を図1に示すように、上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24、鼻涙管25のいずれかの場所に設置する場合には、公知の鼻涙管ブジーの方法を用いて上涙点20（または下涙点21）から構成後半部10を挿入し、構成後半部10を上涙小管22（または下涙小管23）、涙嚢24、鼻涙管25のいずれかの部位に設置する。

【0077】

この際、第2のチューブ7は、後述するように眼球運動に対応する目的で上涙点20（下涙点21）の外に位置するように設置する。そして第2のチューブ7の断端を、第2の継ぎ手6を用いて第1の継ぎ手5と接続する。また、図5に示すように、構成後半部10を結膜14上に設置する場合には、第2のチューブ7の断端を第2の第2の継ぎ手6を用いて第1の継ぎ手5と接続し、構成後半部10を結膜14上に設置する。なお、図1および図5の18は上眼瞼18、19は下眼瞼19を示している。

【0078】

ここで患者の状況というのは、鼻涙管閉塞があったり、排出された房水が視力に影響を及ぼしたり、構成後半部10による異物感をどうしても感じたり、という状況のことをいう。例えば、鼻涙管閉塞のある患者の場合には、構成後半部10を結膜14上に設置することが望ましいし、また、例えば、構成後半部10を結膜14上に設置した場合に、排出された房水が視力に影響を及ぼす、もしくは眼球運動時の構成後半部10による異物感（違和感）がどうしても生じる場合には、構成後半部10を上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24、鼻涙管25のいずれかの場所に設置することが望ましい。

【0079】

そして、いずれの場合においても第2のチューブ7、第3のチューブ8の長さを必要に応じて調整することによって、患者の状況に対応することが可能である。また、あらかじめ第2の継ぎ手6と構成後半部10とは一体的に固着されてい

ることが望ましい。これにより、手術手技をより簡便にし、また、第2の継ぎ手6と構成後半部10との接続部からの感染をより確実に防ぐことができる。

【0080】

ここで、第1のチューブ3、継ぎ手5・6が強膜壁に固定される以上、続いて設置される第2のチューブ7は、眼球運動による力学的影響を直接受けることになる。この際、眼球の可動範囲に対して第2のチューブ7の伸縮が不十分であると眼球運動が制限されることにより、複視を来す可能性や房水排出インプラント1の設置位置のずれを生じる可能性がある。

【0081】

つまり、上記複視や設置位置のずれが生じることを防止するために第2のチューブ7には眼球運動に十分に対応できる、特に高い、伸縮性、柔軟性、変形性が求められる。すなわち、第2のチューブ7の素材は、伸縮性、柔軟性、変形性の高い素材であることが必要である。また、第2のチューブ7は、眼球の可動範囲によっては一時的に角膜を主とする眼球組織に接触する場合がある。この際に、第2のチューブ7により眼球組織に傷害が及ぶことを確実に防止するためにも、第2のチューブ7の伸縮性、柔軟性、変形性を十分なものとすることが重要である。つまり、第2のチューブ7に用いられる素材には、眼球運動に対応して容易に変形しつつ眼球の組織侵襲を軽減する、高い柔軟性と高い生体適合性とが求められる。このような条件を備えた第2のチューブ7を構成後半部10の一部に含むことによって、眼球運動に伴う眼球組織への侵襲や患者の苦痛、房水排出インプラント1の設置位置のずれなどを大幅に防ぐことが可能となる。

【0082】

第2のチューブ7の素材としては、伸縮性、柔軟性、変形性、生体適合性の高い素材であればいかなる素材を用いても構わないが、その代表例としては、シリコーン系樹脂、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブチレン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリノルボルネン、等のポリオレフィン系樹脂、ポリウレタン系樹脂、天然ゴム、合成ゴム等の各種高分子材料が挙げられる。特にシリコーン系樹脂、ポリウレタン系樹脂が好適に用いられる。第2のチューブ7の外径は他の第1のチューブ3、第3のチューブ8と略同一であることが望ましく、その

長さは、継ぎ手5・6の位置と構成後半部10の設置部位によるが、眼球運動による伸縮を考慮すると一般には5mm～20mm程度となる。また、第2の継ぎ手6と第2のチューブ7とは、あらかじめ一体的に固着されてなるものであることがより望ましい。これにより、手術手技をより簡便にし、両者の接続部からの感染をより確実に防止することができる。

【0083】

第3のチューブ8は、結膜14上、上涙点20、下涙点21、上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24といった生体組織内に設置されるものであることを考慮して、第3のチューブ8の素材としては、適度な柔軟性があり生体適合性の高い素材であることが必要である。このような条件を満たすものであれば、第3のチューブ8の素材としていかなる素材を用いても構わないが、その代表例としては、シリコーン系樹脂、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブチレン、エチレン酢酸ビニル共重合体、等のポリオレフィン系樹脂、ポリウレタン系樹脂、合成ゴム、天然ゴム、等の各種高分子材料が挙げられる。上記例示した素材のなかでは、特にシリコーン系樹脂、ポリウレタン系樹脂が好適に用いられる。

【0084】

第3のチューブ8の外径はチューブ8を上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24、鼻涙管25に設置することを考慮して、上涙点20、下涙点21、上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24の内径よりも細いことが求められる。これらの内径には、各患者による個体差があるが、第3のチューブ8の外径は、一般には0.5mm～1.5mm程度であることが望ましい。また、第3のチューブ8の長さは構成後半部10の設置部位や、患者の個体差にもよるが、一般には5mm～20mm程度となる。

【0085】

上記第2のチューブ7および第3のチューブ8は、いずれも、常温における曲げ弾性率が2000Mpa以下のものであり、柔軟性が高く、眼球運動に伴う眼球の組織侵襲や患者の苦痛、房水排出インプラント1の位置のずれを防ぐことができる。また、本実施の形態では、第2のチューブ7と第3のチューブ8とを、常温における曲げ弾性率すなわち柔軟性が同じものにより構成しているが、第2

のチューブ7を第3のチューブ8よりも常温における曲げ弾性率が小さいものとすることがより好ましい。これによって、眼球運動の影響を第2のチューブ7で、より確実に吸収することが可能となる。

【0086】

第3のチューブ8の設置位置は、第2のチューブ7の伸縮性やフィルター部9の鼻涙管25内での挙動によって影響を受ける場合がある。この場合、構成後半部10を、上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24、鼻涙管25のいずれかの場所に設置すると、上涙点20もしくは下涙点21から、抜け出るという事態、あるいは逆に第3のチューブ8が鼻涙管25側へ引き込まれるという事態が起こる可能性がある。

【0087】

上記のような事態の発生を確実に防止するためには、構成後半部10を適切な位置に固定すればよい。構成後半部10を固定する方法としては、特に限定されるものではなく、従来公知の構成を採用することができるが、例えば、構成後半部10を上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24、鼻涙管25のいずれかの場所に設置する場合には、上涙点20もしくは下涙点21を糸で結紮し縮小する方法、第2のチューブ7もしくは第3のチューブ8を上涙点20もしくは下涙点21周囲の皮膚に一時的に結紮し固定する方法、第2のチューブ7と第3のチューブ8との境界部に翼状の突起を設けストッパーにする方法等が挙げられる。

【0088】

ところで、構成後半部10を結膜14上に設置する場合には、必要に応じて第3のチューブ8を省略し、第2のチューブ7とフィルター部9とを短絡することも可能である。しかし、第3のチューブ8を、省略するか、しないかに関わらず、構成後半部10を結膜14上に設置する場合には、眼球運動に伴い構成後半部10が、結膜14上からずれて設置位置が不安定になるという事態が発生する可能性がある。このような事態は、構成後半部10を結膜14上の適切な位置に固定するという方法により防止することができる。ここで、構成後半部10を結膜14上に固定する方法は、従来公知の技術を用いることができ特に限定されないが、例えば構成後半部10を結膜14に縫合固定する方法が挙げられる。

【0089】

図3は、本実施の形態の房水排出インプラント1のフィルター部9をその伸長方向に沿って切断したフィルター部の構造の概略を示す断面図である。同図に示すように、本実施の形態の房水排出インプラント1のフィルター部9は、中空糸膜部11と外筒部12とから構成されている。なお、外筒部12は中空糸膜部11の硬度に応じて設けられるものであるから、フィルター部9を中空糸膜部11のみにより構成することも可能である。

【0090】

また、図4は、図1の房水排出インプラントのフィルター部の構造の概略を示す、フィルター部のA-A'矢視断面図である。同図に示すように、本実施の形態のフィルター部9は、外筒部12の内側に中空糸膜部11が配置されてなるものである。

【0091】

フィルター部9の外径は、上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24、鼻涙管25に設置することを考慮して、これら上涙点20、下涙点21、上涙小管22、下涙小管23、涙嚢24の内径よりも細いことが求められる。これらの内径には、各患者による個体差があるが、一般には0.5mm～1.5mm程度であから、フィルター部9の外径も0.5mm～1.5mm程度であることが望ましい。また、各患者による個体差があるが、フィルター部9の長さは、一般には5mm～20mm程度となる。なお、フィルター部9が、中空糸膜部11のみから構成されたものである場合には、フィルター部9の外径は中空糸膜部11の外径であり、外筒部12を含んで構成されたものである場合には、フィルター部9の外径は外筒部12の外径となる。

【0092】

図3に示すように、中空糸膜部11は、第3のチューブ8との接続部において開口している一方、断端13は閉塞され盲端となっている。すなわち眼球の前房から、房水排出インプラント1を介して流出する房水は、全てこの中空糸膜部11を通過して、中空糸膜部11側面の小孔からフィルター部9の外側に排出されることになる。

【0093】

中空糸膜部11の断端13を閉塞する方法としては、断端13を閉塞することができるならば、いかなる従来公知の方法を用いても構わないが、その一例としてはポリウレタン接着剤を用いた閉塞方法や熱溶着による閉塞方法を挙げることができる。

【0094】

ところで、フィルター部9の中空糸膜部11は、房水を排出して眼圧を低下させるものであると同時に、結膜14外に存在するウイルス、細菌、真菌などが、第1のチューブ3および構成後半部10の内部に侵入することを防止するものもある。これにより、眼圧を降下させるとともに、この際に結膜14の外から逆行性感染が生じることを阻止することができる。

【0095】

房水排出という観点から必要とされる中空糸膜部11の条件は、眼房水の産生率が $2.0\mu l/min \sim 3.0\mu l/min$ であり、目標となる眼圧が $10.0\text{mmHg} \sim 20.0\text{mmHg}$ 程度である。このことから、中空糸膜部11において $10.0\text{mmHg} \sim 20.0\text{mmHg}$ 程度の水圧で $2.0\mu l/min \sim 3.0\mu l/min$ 以上の房水排出流量が得られることが、中空糸膜部11の条件である。

【0096】

これについて、本実施の形態の房水排出インプラント1を構成する中空糸膜部11に用いられる中空糸膜が、上記のような条件を十分に満たし得るかどうかについて、次のような実験を施行して検討した。

【0097】**[中空糸膜の評価実験方法]**

すなわち、本実施の形態の房水排出インプラント1を構成する中空糸膜部11に用いられる中空糸膜を使用し、一定の水圧下に流出する房水の量を測定した。具体的には、垂直に設置したパイプに市販の擬似眼房水であるBSSプラス（参天製薬株式会社）をパイプ下端から約13cmの高さまで満たし、パイプの下端に長さ10mmの中空糸膜部11を接続して単位時間あたりに流出したBSSプラスの重量を測定した。なお、流出したBSSプラスの体積は、流出したBSS

プラスの重量とBSSプラスの比重とから算出した。ここで中空糸膜部11として使用した中空糸膜は、平均膜孔径、外径の異なる2種類の試作エバール膜を用いた。なお、上記実験はBSSプラスの温度を37度に保って行った。

【0098】

〔試作エバール膜の作製方法〕

上記試作エバール膜は、エチレン含有率32モル%、ケン化度99モル%のエチレンビニルアルコール系共重合体（株式会社クラレ製、EVAL EC-F100A〔商品名〕）の15重量部、ジメチルスルホキシド73重量部、水10重量部および塩化リチウム2重量部を、90℃で加熱攪拌溶解して製膜原液を作製した。

【0099】

上記のようにして得られた製膜原液のLST（Lower Solution Temperature）は28℃であった。なお上記製膜原液は、高温では透明均一溶液であるが、温度を下げると相分離が生じて溶液が白濁し、長時間静置すると2層に分離するものである。この相分離が起り始める温度を本実施の形態ではLSTという。

【0100】

二重環状ノズルを用いて、中心部より水を内部注入剤として送り込みながら、40℃の製膜原液を押し出し、15℃の空気層を通過させた後、水浴中に導入して凝固させた。以下、常法にしたがい、水洗、湿熱処理、乾燥、熱処理を行い、乾燥中空糸膜を得るという方法によって、上記試作エバール膜である中空糸膜E1を作製した。

【0101】

また、ケン化度99モル%のエチレンビニルアルコール系共重合体を17重量部とし、ジメチルスルホキシドを71重量部とした以外は、上記中空糸膜E1と同じ条件により、もう一種類の試作エバール膜である中空糸膜E2を作製した。なお、この中空糸膜E2を作製するために用いた製膜原液のLSTは30℃であった。

【0102】

試作エバール膜すなわちエチレンビニルアルコール系重合体中空糸膜の作製方

法の詳細については特開平13-286740に記載してある。

【0103】

上記のようにして行った、中空糸膜E1、E2の平均膜孔径、外径、の評価実験の結果を表1に示すが、2種類の中空糸膜のいずれにおいても、上述した眼房水の産生率に応じた擬似房水の流出となる条件を満たす流出量が認められた。これによって、本発明の房水排出インプラント1が眼圧を正常範囲内に保ち得るような眼房水の排出に有効であることが分かった。

【0104】

【表1】

中空糸膜	平均膜孔径 (μm)	中空糸膜の外径 (μm)	中空糸膜の接続 本数(本)	擬似房水の流 出量($\mu\text{l}/\text{min}$)
E1	0.004	780	1	5.68
E2	0.005	300	4	2.2

【0105】

ところで中空糸膜部11の性能によっては本発明の房水排出インプラント1による房水排出が過剰になる可能性がある。すなわち、房水の過剰排出による術後の低眼圧を来す事態が生じる可能性がある。このような事態を防止するために、使用する中空糸膜部11の性能に応じて適宜、圧開閉式の逆止弁もしくは調圧弁を、第1のチューブ3、第1の継ぎ手5、第2の継ぎ手6もしくは構成後半部10に組み込むこととしてもよい。

【0106】

圧開閉式逆止弁は正常眼圧の範囲である7mmHg～20mmHg程度の範囲内に眼圧を維持するために開閉するものである。圧開閉式逆止弁は、この目的を達する構造であればいかなる公知の技術を用いても構わないが、その例としては、Krupin-Denver eye shuntに使用されているスリット式の逆止弁（米国特許第5454796号明細書）やAhmed glaucoma implantに使用されている逆止弁（米国特許第5071408号明細書、米国特許第6261256号明細書）等が挙げられる。また、上記圧開閉式逆止弁の弁は逆止弁であるので、鼻をかんだときやくし

やみをした時など、急激に鼻涙管内圧が上昇すると考えられる状態において房水の逆流を防ぐことが出来る。

【0107】

また、逆行性感染阻止という観点から必要とされる中空糸膜部11の中空糸膜の条件は、ウイルス粒子の直径が $0.02\text{ }\mu\text{m}$ ～ $0.3\text{ }\mu\text{m}$ 程度であることを考慮し、中空糸膜の平均膜孔径が $0.3\text{ }\mu\text{m}$ 以下であり、好ましくは $0.0001\text{ }\mu\text{m}$ ～ $0.02\text{ }\mu\text{m}$ の範囲内、より好ましくは $0.0001\text{ }\mu\text{m}$ ～ $0.01\text{ }\mu\text{m}$ である。中空糸膜の平均膜孔径が上記の範囲よりも大きくなると、ウイルス粒子を阻止することが困難になる可能性が高い。

【0108】

しかし、上記中空糸膜の平均膜孔径の条件は、中空糸膜部11の目的であるウイルスレベルでの逆行性感染阻止が達成できる範囲において、柔軟に加減し得る条件である。すなわち、後述するように電気的にウイルスを阻止する機能を中空糸膜部11に付加した場合には、ウイルスの捕捉は中空糸膜の平均膜孔径を小さくすることによる捕捉と、電気的な捕捉とにより行われることとなる。このため、中空糸膜部11に用いられる中空糸膜は、その平均膜孔径が上記の範囲よりも大きいものであっても、ウイルスレベルでの逆行性感染を阻止するという機能を発揮することができるものであれば何ら問題ないということである。

【0109】

中空糸膜部11に使用する中空糸膜の素材としては、適度な水透過性能を有し、かつウイルスレベルまでの逆行性感染を防止することができる素材であれば、使用可能であり、ポリオレフィン系、ポリビニルアルコール系重合体、エチレン-ビニルアルコール系共重合体、ポリスルホン系、ポリアクリロニトリル系、セルロース系、セルロースアセテート系、ポリメチルメタクリレート系、ポリアミド系等の高分子素材が挙げられる。

【0110】

なお、現在、中空糸膜の用途は多岐に渡るが、医療分野においては主に人工腎に使用されている。一般に、人工腎用中空糸膜の平均膜孔径は、約 $0.005\text{ }\mu\text{m}$ ～ $0.008\text{ }\mu\text{m}$ 程度であり、本発明の房水排出インプラント1を構成する中

空糸膜部11の中空糸膜に求められる上記の条件を満たすものであるといえる。

したがって、工業的に生産されている人工腎用中空糸膜の中から、適宜選択し本発明を構成する中空糸膜として使用することが可能である。

【0111】

このような、人工腎用中空糸膜の具体例としては、APS-150、AM-FP-130、AM-GP-13、AM-UP-13（以上、旭メディカル株式会社製）、Meltrex140、Meltrex160（以上、泉工医科株式会社製）、FB-130U（ニプロ株式会社製）、BS-1.6（東レ株式会社製）、PS-1.6N（川澄化学工業株式会社製）等の透析器に用いられている中空糸膜が挙げられる（高島征助、「膜材料に求められる特性」、クリニカルエンジニアリング、1997年、第8巻、第6号、p479-492参照）。

【0112】

また、上記の房车排出流量を維持しながらウイルスレベルまでの逆行性感染をより確実に防止する目的で、中空糸膜の膜孔径によるウイルスの捕捉に加えて電気的にウイルスを阻止する性能を中空糸膜部11に付加することも可能である。

【0113】

ウイルス粒子全体としては、多くの細菌と同様に、通常のpH中性付近の条件下ではマイナスに帯電していることは、既に公知の事項である。そこで、中空糸膜部11にアニオン性基を化学的に結合させて（導入して）マイナスに帯電させると、ウイルス粒子は中空糸膜中に存在するマイナスイオンに電気的に反発して膜通過を阻止される。あるいは、中空糸膜部11にカチオン性基を化学的に結合させてプラスに帯電させると、ウイルス粒子は、中空糸膜中に存在するプラスイオンと電気的に引き合い、吸着されるから、この結果として膜通過を阻止される。

【0114】

一方、ウイルスの構成成分のひとつである蛋白質は両性電解質であり、カチオン基（主としてアミノ基）とアニオン基（主としてカルボキシル基）の両方を有している。中空糸膜部11に化学的に結合させたアニオン性基またはカチオン性基は、イオン交換膜と同様機構により、蛋白質中のアミノ基またはカルボキシル基を対イオンとして捕捉すると推定される。

【0115】

すなわち、電気的にウイルスを阻止するとは、以上のような電気的な力を利用してウイルス粒子の中空糸膜通過を阻止することである。また、中空糸膜部11に電気的にウイルスを阻止する性能を付加することにより、このような電気的な性能を付加されていない非導電膜に比し、より大きな膜孔径（平均膜孔径）でもウイルスの通過を阻止することができるという効果を奏する。

【0116】

中空糸膜部11にイオン性基を導入する方法は、中空糸膜部11の中空糸膜にイオン性基を導入することができる方法であれば、いかなる方法を用いても構わないが、公知の酸処理、アルカリ処理、酸化処理、光照射、付加反応、グラフト反応などにより中空糸膜部にイオン性基を導入する方法を挙げることができる。例えば、分子中に水酸基を有する高分子素材の場合には、エステル化、エーテル化、マイクル付加などの反応を利用して、容易に硫酸基、カルボキシル基、アミノ基などのイオン性基を導入することができる（高島征助、外5名、「吸着剤によるHB抗原の除去に関する研究」、医器学、1986年、第56巻、第11号、p 499-505、特許第1695758号明細書、特許第1695760号明細書参照）。

【0117】

中空糸膜部11の硬度によっては、結膜14外への設置を簡便にしフィルター部9の耐久性を高めるために、必要に応じて中空糸膜部11に外筒部12を設けることが可能である。外筒部12には、図3に示したように、その先端（断端）に複数個の小孔が開けてあり、この小孔を中空糸膜部11の側面から排出された房水が通過するようになっている。なお、本実施の形態においては、房水を通過させるために、外筒部12の先端に複数個の小孔を設けているが、外筒部12に設けられる小孔はこれに限られるものではなく、房水を通過させられるものであればよい。例えば、その側面の一つ以上の孔（小孔）が開けられているものや、その側面および先端に一つ以上の孔（小孔）が開けられているもの等も、外筒部12として用いることができる。

【0118】

外筒部12の素材は、適度な硬度があり生体適合性の高い素材であればいかなる素材を用いても構わないが、その例としてはシリコーン系樹脂、ポリエチレン系樹脂、ポリプロピレン系樹脂、ポリビニルアルコール系樹脂、エチレンビニルアルコール共重合体、ポリウレタン系樹脂、合成ゴム、天然ゴム、トランスポリイソプレン系樹脂、ポリカーボネート系樹脂等の高分子材料が挙げられる。そして、上記例示した材料の中では、特に、シリコーン系樹脂、ポリウレタン系樹脂、トランスポリイソプレン系樹脂が好適に用いられる。

【0119】

また、中空糸膜部11の房水排出流量の安定性維持や構成後半部10の生体適合性の向上を目的として、構成後半部10に親水化処理を施すことも可能である。親水化処理については、いかなる公知の方法を用いても構わないが、その例として、表面グラフト、酸化処理、酸処理、アルカリ処理、マイクル付加反応、などによる方法を挙げることができる。

【0120】

第1のチューブ3と構成後半部10との間を、継ぎ手5・6で接続することにより、構成後半部10以降を必要に応じて交換することが可能となる。例えば、構成後半部10のフィルター部9に用いる中空糸膜部11は、時間経過と共に房水に含まれる蛋白質等で中空糸膜の孔が詰まり、フィルター機能が低下することが予想される。そのような場合に、フィルター部9を含む構成後半部10以降を継ぎ手5・6の部位で外し、新しい構成後半部10と簡便に取替えることが出来る。

【0121】

また、取替えにおいては構成後半部10のみを取替えるため、房水排出インプラント1全体を再度設置する場合に比べて廉価となり、かつ患者の肉体的苦痛は軽減されることとなる。継ぎ手5・6が結膜14、上眼瞼18、下瞼19といった生体組織に接して外界に設置されることを考慮し、継ぎ手5・6の素材としては生体適合性が高く耐久性に優れた素材を用いることが好ましい。このような素材であれば、継ぎ手5・6にいかなる素材を用いても構わないが、その例としては、ポリアセタール系樹脂、シリコーン系樹脂、ポリエチレン系樹脂、ポリプロ

ピレン系樹脂、エチレンビニルアルコール共重合体、ポリウレタン系樹脂、A B S (Acrylonitrile-Butadiene-Styrene) 樹脂、ポリカーボネート系樹脂等の高分子材料、ならびにアルミナ、チタニア等のセラミックス類、ステンレスなどの金属類、などが挙げられる。

【0122】

継ぎ手5・6は、外部からの異物侵入を防ぎつつ第1のチューブ3と構成後半部10の第2のチューブ7とを接続するという目的を達する構造であれば、いかなる公知の技術を用いても構わないが、その例としては、テーパー形成されたコネクター、ネジ式コネクター、ボール型ジョイント、カプラー（日東工器株式会社製）、チューブフィッター（日東工器株式会社製）等が挙げられる。特に望ましい継ぎ手5・6としては、簡便に着脱でき、音や手ごたえで着脱操作の確認が容易にできる構造のものであり、このような構造の継ぎ手として、カプラー（日東工器株式会社）、チューブフィッター（日東工器株式会社）等の方式が好ましく用いられる。

【0123】

継ぎ手5・6の大きさや形状は、眼球運動に伴う結膜14および上眼瞼18、下眼瞼19への侵襲を抑えることが出来る大きさや形状であれば、いかなる大きさや形状でも構わないが、そのような例として大きさについては1～5立方ミリメートル程度であり、また、形状については図2に示すような曲面で構成された形状のものを挙げることが出来る。継ぎ手5・6の大きさや形状を上記のようにすることにより、生体への侵襲を最小限にすることができる。

【0124】

以上、本発明の房水排出インプラントの代表的な構成例と実施方法について図1～図5に基づき説明してきたが、本発明が上記の具体例の記載によって何らの制約を受けるものではないことは、言うまでもないことである。また、本発明には上記の構成例や実施例以外にも、本発明の趣旨を逸脱しない範囲内で、当業者の知識に基づいて変更、修正、改良等を加え得るものである。

【0125】

本発明の房水排出インプラントは、以下の構成のものとして実施することも可

能である。

【0126】

眼房水を眼球外へ導く導水チューブ部と眼球外から眼球内への逆行性感染を防止するフィルター部とから構成され、眼内および結膜外に低侵襲に設置可能な構造および形状を有することを特徴とする、眼房水を眼球から結膜外に排出することを目的とした第1の房水排出インプラント。

【0127】

上記の発明によれば、低侵襲、かつ簡便に房水排出インプラントを設置することが可能となり、また安全、確実に房水を結膜外に排出することが可能となる。

【0128】

前記第1の房水排出インプラントは、涙小管、涙嚢、鼻涙管への設置可能な形状および構造を有するものであっても良い。または、前記第1の房水排出インプラントは、結膜上に設置可能な形状および構造を有するものであってもよい。

【0129】

上記の発明によれば、房水排出インプラントの設置位置を患者の状況に応じて結膜上、涙小管、涙嚢、鼻涙管から選択できるようになり、またいずれの箇所に設置する場合においても低侵襲に設置することが可能となる。

【0130】

前記第1の房水排出インプラントは、そのフィルター部において、ウイルスレベルまでの逆行性感染を阻止する中空糸膜を用いるものであっても良い。

【0131】

上記の発明によれば、ウイルスを含むあらゆる病原体の逆行性感染を阻止することが可能となる。

【0132】

前記第1の房水排出インプラントは、そのフィルター部において、電気的にウイルス等の微生物を阻止する処理を施した中空糸膜を用いるものであっても良い。

【0133】

上記の発明によれば、ウイルスレベルまでの逆行性感染阻止をより確実なもの

としつつ眼圧を下げるために求められる房水排出量を得ることが可能となる。

【0134】

前記第1の房水排出インプラントは、その外表面に親水化処理を施されてなるものであっても良い。

【0135】

上記の発明によれば、導水チューブ部やフィルター部の生体適合性を高め、なおかつ眼圧を下げるために求められるフィルター部の中空糸膜の房水排出量を得ることが可能である。

【0136】

前記第1の房水排出インプラントは、必要に応じてフィルター部の取替えを可能にする継ぎ手を構成の一部に含むものであっても良い。

【0137】

上記の発明によれば、フィルター部の劣化や破損に対してフィルター部を取替えることが可能になる。すなわち房水排出インプラント全体を再度設置する場合と比較して、より簡便、廉価でかつ患者の苦痛をより軽減した方法で房水排出インプラントの眼圧下降効果を長期的に維持することが可能となるのである。

【0138】

前記第1の房水排出インプラントは、その導水チューブ部の結膜外に設置される部分において、眼球運動に対応して容易に変形し、かつ眼球の組織侵襲を軽減する柔軟性とを備えたチューブを構成の一部に含むものであっても良い。

【0139】

上記の発明によれば、眼球運動に伴う眼球の組織侵襲や患者の苦痛、房水排出インプラントの設置位置のずれを防ぐことが可能となる。

【0140】

【発明の効果】

以上のように、本発明の緑内障治療用房水排出インプラントは、導水チューブ部が、眼球側導水チューブ部と結膜外導水チューブ部とからなるものである。

【0141】

これにより、緑内障治療用房水排出インプラントを患者に設置する場合に、患

者的眼球およびその付近の解剖学的構造に基づいて導水チューブ部を配置し、低侵襲かつ簡便に設置することができるという効果を奏する。

【0142】

さらに、上記導水チューブ部の一方の端部にはフィルター部が連接されているから、該フィルター部によって眼球外から眼球内への逆行性感染を防止することが可能となり、眼球内と結膜外とを安全に接続し房水を排出することができるという効果を奏する。

【0143】

また、上記結膜外導水チューブ部の外径が、涙小管の内径よりも小さいものであってもよい。これにより、涙小管、涙囊および鼻涙管からなる涙道に上記導水チューブを配置して、当該涙道を介して房水を鼻腔に排出することができる。このため、低侵襲に導水チューブを配置することが可能となるという効果を奏する。

【0144】

また、上記結膜外導水チューブと上記フィルター部とは、いずれもその外面が曲面により構成されており、その外径が略同一であるものであってもよい。これにより、眼壁に沿って簡便に設置することができ、かつ設置後における結膜への障害や異物感を抑えることができるという効果を奏する。

【0145】

また、上記フィルター部は、ポリオレフィン系、ポリビニルアルコール系重合体、エチレン-ビニルアルコール系共重合体、ポリスルホン系、ポリアクリロニトリル系、セルロース系、セルロースアセテート系、ポリメチルメタクリレート系、ポリアミド系の高分子素材の1種以上からなる中空糸膜を含んでなるものであってもよい。また、上記中空糸膜の平均膜孔径は $0.3\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、 $0.02\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることがより好ましい。これにより、中空糸膜によりウイルスレベルまでの逆行性感染を阻止することができるという効果を奏する。

【0146】

また、上記フィルター部が、アニオン性基またはカチオン性基が化学的に結合

されてなるものであってもよい。これにより、ウイルスレベルまでの逆行性感染阻止をより確実なものとしつつ、眼圧を下げるために必要な房水排出量を得ることができるという効果を奏する。

【0147】

上記導水チューブ部および上記フィルター部に親水化処理が施されていてもよい。これにより、生体適合性を高め、なおかつ眼圧を下げるために求められるフィルター部の房水排出量を安定的に得ることができるという効果を奏する。

【0148】

本発明の緑内障治療用房水排出インプラントは、上記眼球側導水チューブ部と、上記結膜外導水チューブ部とを着脱可能に連接する継ぎ手部をさらに含むものであってもよい。これにより、より簡便、廉価でかつ患者の苦痛をより軽減した方法で、房水排出インプラントの眼圧下降効果を長期的に維持することができるという効果を奏する。

【0149】

上記結膜外導水チューブ部の常温における曲げ弾性率が2000Mpa以下であってもよい。また、上記結膜外導水チューブ部は、結膜外眼球側導水チューブ部と結膜外フィルター側導水チューブ部とが連接してなるものであり、結膜外眼球側導水チューブ部の常温における曲げ弾性率が、結膜外フィルター側導水チューブ部の常温における曲げ弾性率よりも小さいものであってもよい。

【0150】

これにより、眼球運動に伴う眼球組織への侵襲や患者の苦痛、房水排出インプラントの設置位置のずれなどを大幅に防ぐことができるという効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の実施の一形態である緑内障治療用房水排出インプラントを、鼻涙管まで挿入した場合の眼球全体における設置状態を示す概略図である。

【図2】

図1の緑内障治療用房水排出インプラントの、複数の構成前半部と構成後半部とが分割された状態を示す全体図である。

【図3】

外筒部の先端に複数個の小孔を開けた1例について示す図であり、フィルター部をその伸長方向に沿って切断した、図1の緑内障治療用房水排出インプラントのフィルター部の構造の概略を示す断面図である。

【図4】

図1の緑内障治療用房水排出インプラントのフィルター部の構造の概略を示す、フィルター部のA-A'矢視断面図である。

【図5】

図1の緑内障治療用房水排出インプラントを結膜上に設置した場合の眼球全体における設置状態を示す概略図である。

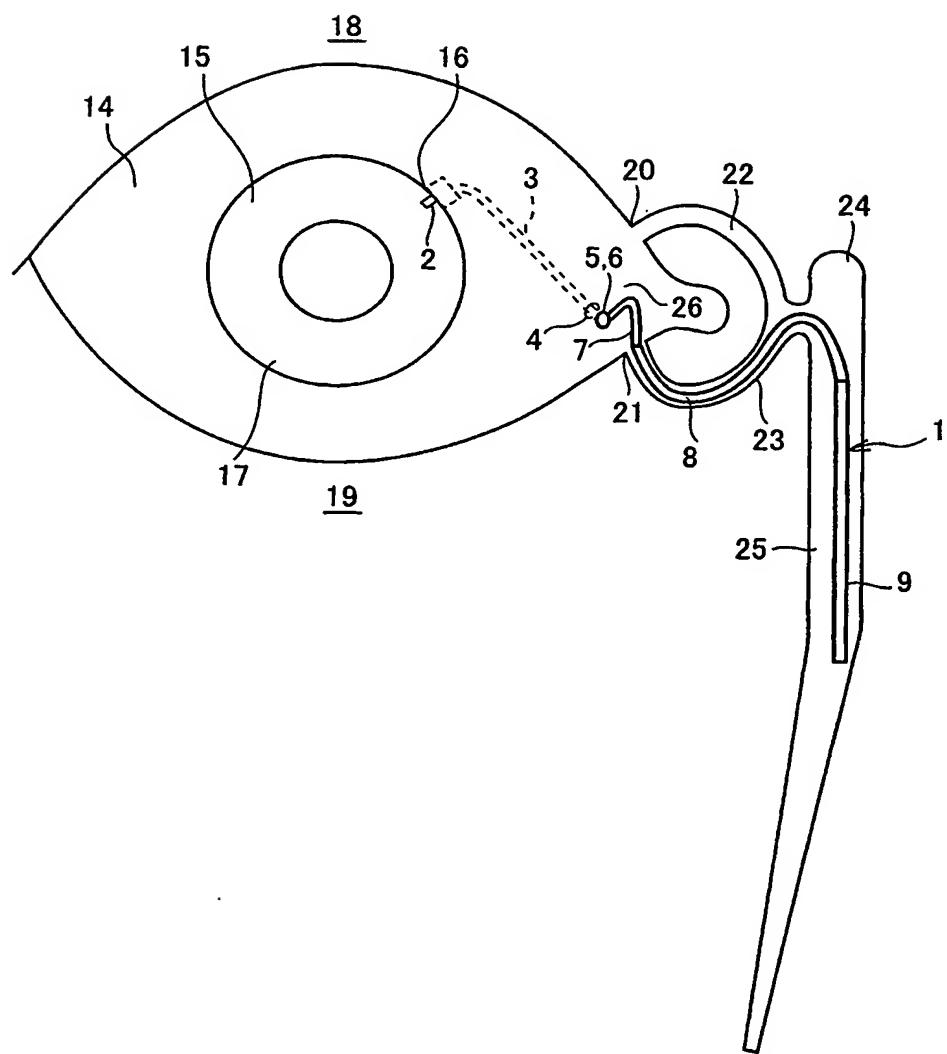
【符号の説明】

- 1 房水排出インプラント
- 2 前房内側断端
- 3 第1のチューブ（導水チューブ部、眼球側導水チューブ部）
- 4 結膜外側断端
- 5 第1の継ぎ手（継ぎ手部）
- 6 第2の継ぎ手（継ぎ手部）
- 7 第2のチューブ（導水チューブ部、結膜外導水チューブ部、結膜外眼球側導水チューブ部）
- 8 第3のチューブ（導水チューブ部、結膜外導水チューブ部、結膜外フィルター側導水チューブ部）
- 9 フィルター部
- 10 構成後半部
- 11 中空糸膜部
- 12 外筒部
- 13 中空糸膜部断端
- 14 結膜
- 15 角膜
- 16 強膜

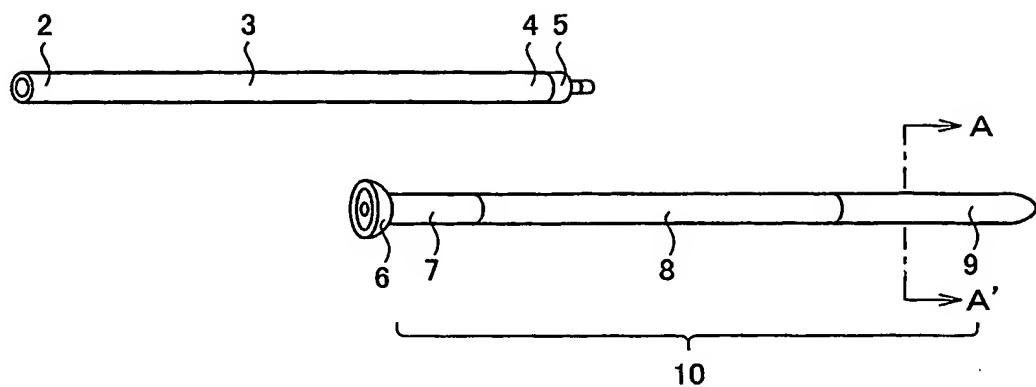
- 1 7 虹彩
- 1 8 上眼瞼
- 1 9 下眼瞼
- 2 0 上涙点
- 2 1 下涙点
- 2 2 上涙小管
- 2 3 下涙小管
- 2 4 涙嚢
- 2 5 鼻涙管
- 2 6 内眼角部
- 2 7 結膜円蓋部

【書類名】 図面

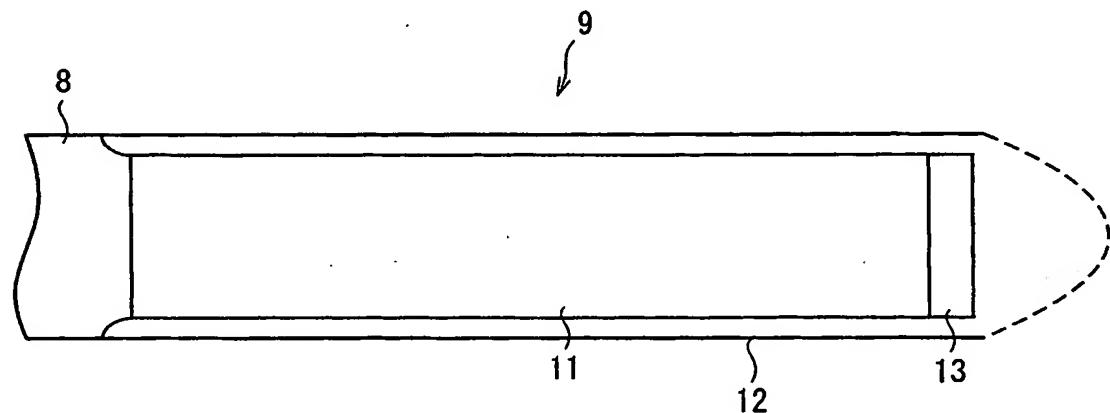
【図1】



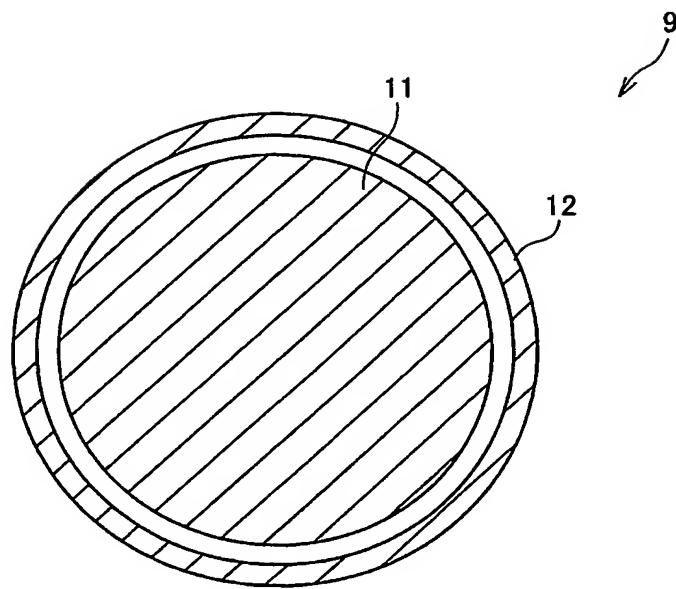
【図2】



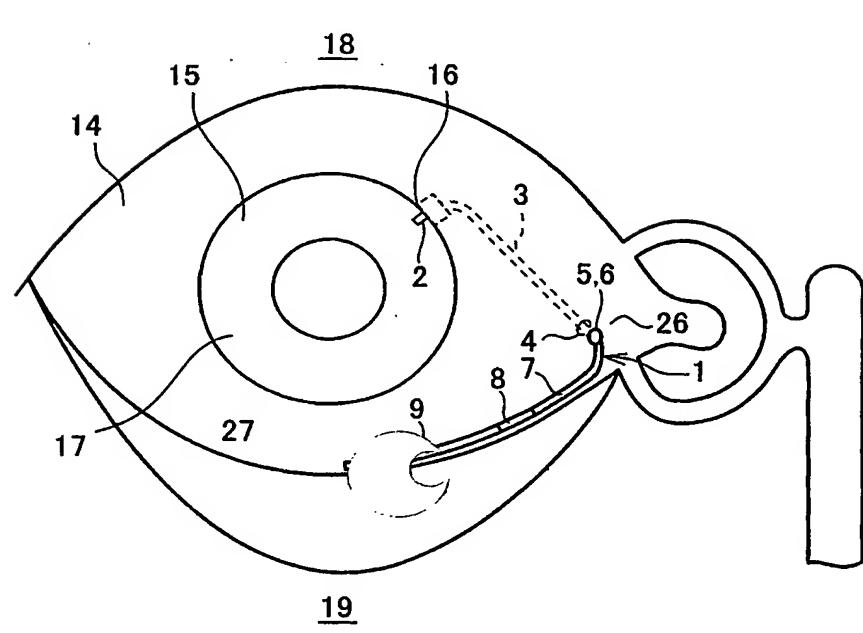
【図3】



【図4】



【図5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ウイルスレベルの逆行性感染を防ぎながら房水を眼球から結膜外に排出し、眼圧下降効果を生涯にわたって長期的に維持することが可能であり、その設置方法も簡便で手術侵襲が小さく、設置後に眼球や鼻涙管に対して障害を来す危険性のない緑内障治療用房水排出インプラントを提供する。

【解決手段】 眼房水を眼球外へ導くための第1のチューブ3と第2のチューブ7とが第1の継ぎ手5および第2の継ぎ手6を介して、結膜14表面近傍において接続されており、眼球外から眼球内への逆行性感染を防止するためのフィルター部9が、下涙小管23の内部を通っている第3のチューブ8を介して第2のチューブ7に接続されている。これにより、眼内および結膜外に低侵襲に房水排出インプラント1を設置することができる。

【選択図】 図1

【書類名】

【提出日】

【あて先】

【事件の表示】

【出願番号】

【承継人】

【識別番号】

【住所又は居所】

【氏名又は名称】

【代表者】

【連絡先】

出願人名義変更届（一般承継）

平成15年10月31日

特許庁長官 殿

特願2002-381239

503360115

埼玉県川口市本町四丁目1番8号

独立行政法人科学技術振興機構

沖村 憲樹

〒102-8666 東京都千代田区四番町5-3 独立行政法人科学技術振興機構 知的財産戦略室 佐々木吉正 TEL 03-5214-8486 FAX 03-5214-8417

【提出物件の目録】

【物件名】

【援用の表示】

【物件名】

【援用の表示】

権利の承継を証明する書面 1

平成15年10月31日付提出の特第許3469156号にかかる一般承継による移転登録申請書に添付のものを援用する。
登記簿謄本 1

平成15年10月31日付提出の特第許3469156号にかかる一般承継による移転登録申請書に添付のものを援用する。

特願 2002-381239

出願人履歴情報

識別番号 [396020800]

1. 変更年月日 1998年 2月24日

[変更理由] 名称変更

住所 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
氏名 科学技術振興事業団

特願 2002-381239

出願人履歴情報

識別番号

[503360115]

1. 変更年月日

2003年10月 1日

[変更理由]

新規登録

住 所

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

氏 名

独立行政法人 科学技術振興機構

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.